



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

As diferenças de género na Síndrome de Apneia/Hipopneia Obstrutiva do Sono: implicações diagnósticas e terapêuticas

Maria do Carmo Neves Caetano Pinto

ABRIL'2020



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

As diferenças de género na Síndrome de Apneia/Hipopneia Obstrutiva do Sono: implicações diagnósticas e terapêuticas

Maria do Carmo Neves Caetano Pinto

Orientado por:

Dr.ª Ana Catarina Alves Sousa Duarte

ABRIL'2020

Resumo

A Síndrome de Apneia/ Hipopneia Obstrutiva do Sono (SAHOS) é o distúrbio respiratório do sono mais prevalente nas sociedades industrializadas e acarreta importantes complicações, tais como hipertensão, enfarte agudo do miocárdio, depressão, ansiedade, acidente vascular cerebral e diabetes tipo 2, bem como um aumento da taxa de mortalidade global. A epidemiologia, fisiopatologia e manifestações clínicas parecem diferir entre o sexo masculino e feminino o que poderá levar a importantes implicações diagnósticas e terapêuticas. De facto, as mulheres apresentam sintomas menos típicos, tais como fadiga diurna, falta de energia, insónia, cefaleia matinal e perturbações psiquiátricas, como ansiedade e depressão, em vez dos sintomas típicos, mais prevalentes nos homens, como ressonar, apneias presenciadas e a hipersonolência diurna. Apresentam também mais complicações e maior mortalidade associada, sendo, por outro lado, a população mais subdiagnosticada e subtratada. Concomitantemente, o sexo feminino parece apresentar uma fisiopatologia e prevalência variáveis com a idade e estado fisiológico, como ocorre na menopausa e gravidez, bem como um vasto leque de diagnósticos diferenciais. Todos estes fatores podem contribuir para o maior subdiagnóstico desta patologia nesta população. Esta Tese Final de Mestrado tem como principal objetivo a discussão das possíveis diferenças fisiopatológicas entre géneros e como estas se refletem ao nível da epidemiologia e manifestações clínicas desta doença enquanto, simultaneamente, se analisa quais são as principais repercussões destas diferenças ao nível do diagnóstico e tratamento de SAHOS.

Palavras-chave: SAHOS, distúrbio respiratório do sono, género.

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML

Abstract

Obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome (OSAHS) is the most prevalent form of sleep disordered breathing in industrialised societies and is associated with important comorbidities such as hypertension, cardiovascular disease, stroke, depression, anxiety and type 2 diabetes and an overall increased mortality rate. Epidemiology, pathophysiology and clinical presentation may differ between genders which may lead to important diagnostic and therapeutic implications. In fact, most women present with atypical symptoms such as daytime fatigue, lack of energy, insomnia, morning headaches and mood disturbances. Instead, men are more likely to complain of typical symptoms, such as snoring, recurrent episodes of apnea during sleep and excessive daytime sleepiness. Women are also more prone to have comorbidities and an increased mortality rate. However, this population is the one most underdiagnosed and undertreated. Simultaneously, females appear to have a pathophysiology and prevalence that varies with age and physiological status, such as in menopause and pregnancy. They also have a wide degree of differential diagnosis. All these factors combined may contribute to the underdiagnosis in this population. This Master Thesis is aimed at discussing the main differences in pathophysiology between genders and how these influence the epidemiology and clinical presentation of OSAHS. It will also be analysed the main repercussions of these differences in the diagnosis and treatment of this disease.

Keywords: OSAHS, Sleep-disordered breathing, gender

Índice

Resumo	2
1.Introdução.....	5
2.As diferenças de género na fisiopatologia da SAHOS.....	7
3. Gravidez e SAHOS: influência sobre a fisiopatologia e manifestações clínicas	12
4. As diferenças de género na apresentação clínica da SAHOS.....	14
5. Implicações diagnósticas das diferenças de género na SAHOS.....	17
6. Implicações terapêuticas das diferenças de género na SAHOS.....	19
7. Conclusão	23
8. Agradecimentos	25
9. Referências	26

1. Introdução

A SAHOS é um tipo de Distúrbio Respiratório do Sono que se caracteriza por episódios repetidos de obstrução das vias aéreas superiores de forma completa (apneia) ou incompleta (hipopneia) durante o sono, associado a dessaturação de O₂ de 3-4%. Na apneia observa-se uma obstrução total com cessação completa do fluxo de ar durante 10 ou mais segundos, mantendo-se o esforço respiratório contínuo, enquanto na hipopneia se verifica uma obstrução parcial, com redução significativa do fluxo de ar durante igual período de tempo.[1] As consequências diretas do colapso das vias aéreas que ocorre na SAHOS são a hipoxia intermitente e a hipercapnia que provocam microdespertares recorrentes e um aumento do esforço respiratório, mediados por uma ativação simpática secundária. A presença de um sono fragmentado e uma ativação simpática constante traduzem-se num aumento do risco de comorbilidades cardiovasculares tais como hipertensão, enfarte agudo do miocárdio, arritmia, doença arterial coronária, aterosclerose e um aumento global da mortalidade cardiovascular.[2] Assim, a SAHOS está associada a diminuição generalizada da qualidade de vida.[3]

A SAHOS é o tipo de Distúrbio Respiratório do Sono mais prevalente nas sociedades industrializadas, estando presente a nível global em 4-5% das pessoas de meia-idade.[4] Com efeito, dada a sua elevada prevalência a nível mundial, tal como se pode observar na figura 1, associada às suas complicações a curto e longo prazo,

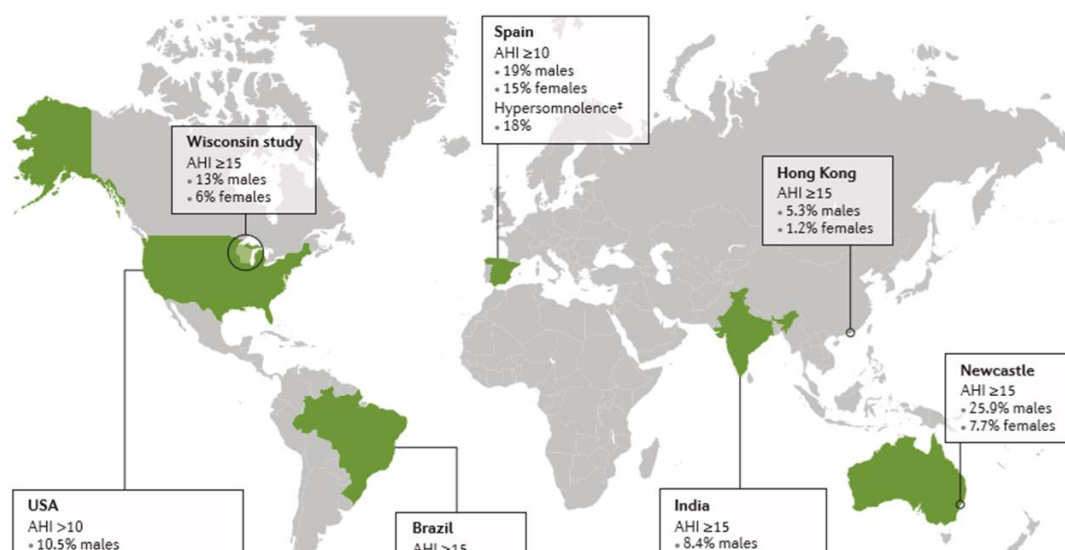


Figura 1: A Prevalência Global da SAHOS. AHI – Índice de Apneia/Hipopneia. Adaptado de Lévy P, Kohler M, McNicholas WT, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome. Nat Rev Dis Prim. 2015;1(June). doi:10.1038/nrdp.2015.15

este pode ser considerado um problema de saúde pública mundial e um dos grandes desafios da medicina atual e do futuro.[2]

Contudo, a prevalência da SAHOS não é igual entre sexos, sendo aproximadamente duas a três vezes mais comum nos homens que nas mulheres. Dentro do género feminino verificou-se ainda uma maior prevalência em mulheres após a menopausa comparativamente com mulheres antes da menopausa.[5] Esta diferença de prevalência poderá estar relacionada com diversos fatores fisiopatológicos, bem como ao possível subdiagnóstico desta patologia em mulheres, o que será discutido mais a diante neste trabalho. [6]

Para realizar o diagnóstico desta patologia podemos recorrer aos critérios apresentados pela *American Academy of Sleep Medicine (AASM)* em que a SAHOS é definida pela ocorrência de pelo menos 5 eventos respiratórios (apneias, hipopneias ou esforços respiratórios traduzidos por microdespertares) por hora de sono (definidas por polissonografia), ou seja um índice de apneia/hipopneia (IAH) superior a 5, associada a sintomatologia, ou pela ocorrência de pelo menos 15 eventos por hora de sono ($IAH \geq 15$), mesmo na ausência de sintomas.[7] A sintomatologia diurna é muito variada sendo a queixa mais comum a sonolência diurna e a fadiga, seguindo-se a diminuição da concentração. A estes sintomas clássicos podem associar-se sintomas mais atípicos como défices cognitivos, mudanças de humor, cefaleias matinais ou depressão. Estes poderão também surgir como queixa isolada. Quanto aos sintomas noturnos consistem em despertares frequentes, apneias presenciadas, insónia, entre outros.[1]

A manifestação destes sintomas pode variar com o género, o que poderá ter implicações no diagnóstico de SAHOS em homens versus mulheres[6]. Deste modo, o principal objetivo deste trabalho é a discussão dessas possíveis diferenças na apresentação dos sintomas e fisiopatologia desta doença entre géneros e quais as suas possíveis implicações no diagnóstico e terapêutica desta doença, tendo com esse intuito sido extensamente analisada a literatura disponível sobre esta temática.

2. As diferenças de género na fisiopatologia da SAHOS

As causas fisiopatológicas da SAHOS podem variar consideravelmente entre indivíduos, contudo os fatores que as influenciam de forma mais importante relacionam-se com a anatomia das vias aéreas superiores, a capacidade dos músculos dilatadores da via aérea superior contrariarem o colapso respiratório durante o sono, a propensão para acordar durante o sono devido ao aumento do *drive* respiratório, a estabilidade do sistema de controlo respiratório e o potencial pulmonar para realizar mudanças volume-dependentes de forma a influenciar os fatores supramencionados.[8] As alterações anatómicas mais importantes associadas ao SAHOS estão sumarizadas na figura 2.

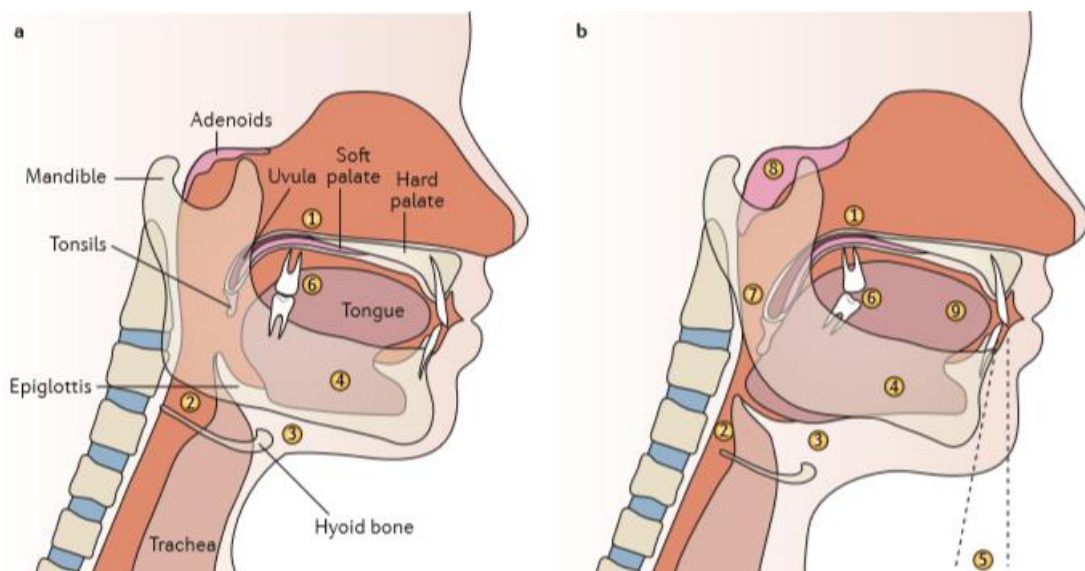


Figura 2: Alterações anatómicas na SAHOS. a. Anatomia normal. b. Alterações anatómicas típicas da SAHOS: (1) palato mole longo e aumento da uvula; (2) redução do espaço faríngeo posterior à língua; (3) aumento da distância entre o osso hioide e a mandíbula; (4) mandíbula mais pequena e vertical; (5) retrognatias; (6) Oclusão dentária anormal; (7) Hipertrofia das amígdalas; (8) Hipertrofias dos adenóides; (9) macroglossia. Adaptado de: Lévy P, Kohler M, McNicholas WT, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Prim.* 2015;1(June). doi:10.1038/nrdp.2015.15

A SAHOS, estando associada ao colapso das vias aéreas superiores, apresentará um aumento da sua prevalência em grupos populacionais em que estejam reunidas características que predisponham ao colapso destas estruturas. Uma característica importante é o comprimento da via aérea, pois vias aéreas mais longas são mais facilmente colapsáveis. Os homens apresentam comparativamente com as mulheres vias aéreas mais longas e mais colapsáveis, podendo este ser um dos mecanismos que explica o aumento da prevalência na população masculina.[9] Vias aéreas mais longas foram

também associadas a um aumento da gravidade da doença, o que poderá explicar a presença de sintomas mais exuberantes e mais complicações em homens.[10] Outras alterações importantes na anatomia das vias aéreas que podem explicar a prevalência masculina desta doença são palato mole mais longo, um maior volume faríngeo e uma língua mais posterior e de maiores dimensões.[11], [12]

Para além de uma anatomia desfavorável, também a fisiologia das vias aéreas superiores parecem predispor o sexo masculino a SAHOS, dado que não só os músculos destas vias são menos eficientes a contrariar o colapso que ocorre durante o sono como também ocorre uma resistência progressiva e mais marcada destas vias assim que o sono não-REM é estabelecido, aumentando assim a sua suscetibilidade para o colapso. [12], [13] Por outro lado, as necessidades ventilatórias das mulheres, ou seja, o número de ventilações por minuto durante a respiração, é inferior à masculina pelo que, quando o colapso das vias aéreas ocorre, a propensão para a ativação de mecanismos compensatórios, como o aumento o *drive* respiratório é menor, explicando assim a presença de menos despertares noturnos nas mulheres para o mesmo nível de colapso respiratório comparativamente com os homens. [14]

Para além de fatores genéticos não modificáveis como o comprimento e colapsabilidade das vias áreas, fatores modificáveis como a obesidade apresentam um papel preponderante na fisiopatologia da SAHOS ao levar a uma acumulação de células

adiposas na região cervical, criando assim uma diminuição do calibre destas vias e aumentando a sua propensão ao colapso. Por outro lado, a acumulação de células de tecido adiposo no abdómen, também conhecida como obesidade central, leva a um aumento da pressão a este nível, empurrando o diafragma. Esta alteração tem como consequência a diminuição do volume pulmonar residual e, portanto, o potencial pulmonar para realizar mudanças volume-dependentes que permitam contrariar a diminuição do calibre e colapso das vias aéreas.[15] Todas as alterações supramencionadas estão representadas na figura 3.

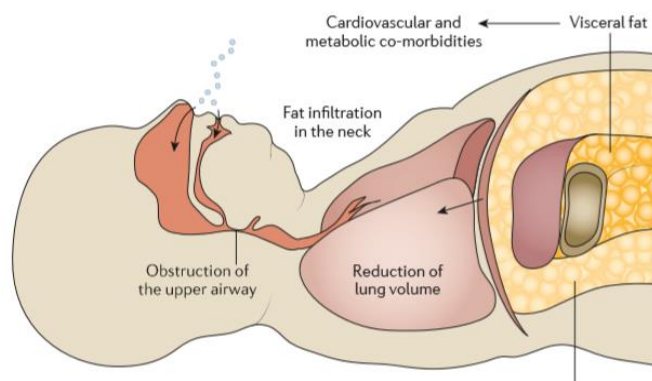


Figura 3: O papel da obesidade na fisiopatologia da SAHOS. Adaptado de: Lévy P, Kohler M, McNicholas WT, et al. *Obstructive sleep apnoea syndrome*. *Nat Rev Dis Prim*. 2015;1(June). doi:10.1038/nrdp.2015.15

A obesidade, apesar de se apresentar como um fator de risco para ambos os sexos, apresenta uma influência superior na fisiopatologia de SAHOS no sexo masculino. Este facto poderá estar relacionado com a distribuição preferencial de células adiposas no homem de forma mais central e visceral, com concentração preferencial sobre o abdómen, enquanto na mulher estas se distribuem de forma mais periférica, preferencialmente nos membros inferiores e sob a forma subcutânea, considerando indivíduos com o mesmo Índice de Massa Corporal (IMC).[16], [17]

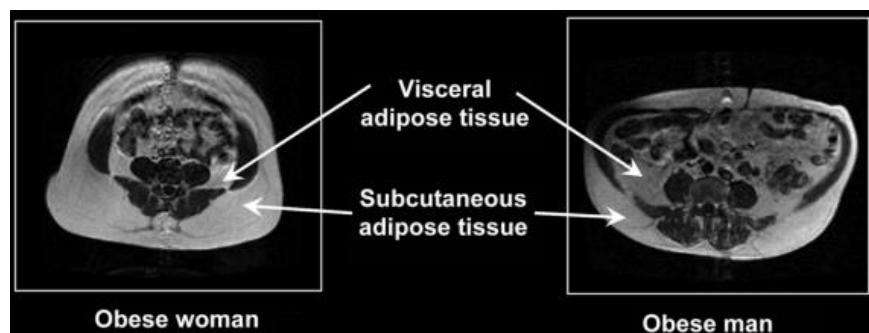


Figura 4: A Distribuição de tecido adiposo em homens e mulheres. Adaptado de: Geer EB, Shen W. Gender differences in insulin resistance, body composition, and energy balance. *Gend Med.* 2009;6(SUPPL. 1):60-7

Um exemplo desta distribuição de tecido adiposo pode ser encontrada na figura 4. A presença de maior quantidade de gordura visceral e central está relacionada com a diminuição da capacidade pulmonar, por aumento da pressão abdominal, bem como a uma maior acumulação de gordura ao nível do pescoço[18]

Uma forma útil de classificar anatomicamente a região da orofaringe é através do *Score de Mallampati*. Este *score* classifica esta região tendo em conta as dimensões e a relação entre a língua e os tecidos moles faríngeos, nomeadamente amígdalas, palato mole e duro. Maiores *Scores de Mallampati* correlacionam-se com um menor lúmen da via aérea e, portanto, com uma maior propensão a SAHOS [19]. Frequentemente observam-se maiores *Scores de Mallampati* nos homens, o que contribui para uma maior colapsabilidade das vias aéreas neste sexo. Todas as alterações referidas contribuem, assim, para a maior predisposição para o desenvolvimento de SAHOS em homens obesos. [17]

Um achado que corrobora os factos acima mencionados é a prevalência e fisiopatologia de SAHOS na Síndrome do Ovário Poliquístico (SOP). A SOP é uma síndrome que se caracteriza por hiperandrogenismo, obesidade e resistência à insulina,

representando uma exceção na população feminina em que ocorre uma distribuição de células adiposas com um perfil semelhante ao masculino, ou seja, de forma mais central e visceral. Assim, nas mulheres com esta síndrome observa-se não só uma maior prevalência de SAHOS como também uma maior severidade da mesma em comparação com a restante população feminina, apresentando inclusivamente uma maior predisposição para complicações cardiovasculares.[20] Com efeito, o tratamento da SAHOS na SOP influencia a sua fisiopatologia, pois ao diminuir a estimulação simpática, aumenta a sensibilidade à insulina reduzindo a tensão arterial diastólica.[21]

A comparação entre a fisiopatologia da SAHOS em homens e mulheres com e sem SOP poderá levar-nos a pensar que as hormonas sexuais poderão desempenhar um papel na fisiopatologia desta doença e explicar em parte as diferenças de prevalência e gravidade observadas entre sexos. De facto, existe uma associação amplamente conhecida entre as hormonas sexuais e a distribuição de gordura corporal. Com efeito, as mulheres, por terem uma maior quantidade de estrogénios e progesterona e menor quantidade de testosterona que os homens, apresentam uma distribuição de tecido adiposo menos central e visceral e mais periférica, o que lhes confere uma menor suscetibilidade a SAHOS, tal como mencionado anteriormente. [22]

Contudo, a distribuição de tecido adiposo não é o único fator em que as hormonas sexuais participam conferindo uma diminuição da prevalência de SAHOS na população feminina. De facto, as mulheres são mais resistentes aos efeitos adversos da hipoxia intermitente crónica, que se observa na SAHOS, um efeito que é mediado pelos estrogénios.[23], [24]. Esta resistência está relacionada com vários fatores tais como respostas compensatórias à obstrução das vias aéreas superiores durante o sono NREM mais eficientes em mulheres obesas do que em homens obesos, pois apresentam menos hiperpneia após hipoxia episódica e um esforço respiratório mais estável em resposta à hipercapnia[14], [25]. Concomitantemente, observa-se uma necessidade ventilatória inferior nas mulheres devido a uma taxa metabólica inferior, aumentando assim o limiar de despertar do sono por necessidade de aumentar o drive respiratório, assim como o facto das vias aéreas femininas serem mais estáveis e menos colapsáveis durante o sono do que as masculinas[26], [27]. Todas as diferenças supramencionadas refletem o papel hormonal dos estrogénios e progesterona na proteção das mulheres contra a SAHOS e explicam a menor suscetibilidade desta população a esta doença.

Estas diferenças hormonais permitem também explicar a razão pela qual a prevalência de SAHOS aumenta significativamente após a menopausa. Com efeito, a prevalência desta doença duplica no período pós-menopausa, independentemente da idade ou IMC, sendo o pico de incidência aos 65 anos, 10 anos mais tarde que os homens[28], [29] Este aumento da prevalência de SAHOS independente do IMC pode ser observado na figura 5 em que com o aumento progressivo de IMC a prevalência de SAHOS aumenta de forma linear, mantendo-se sempre

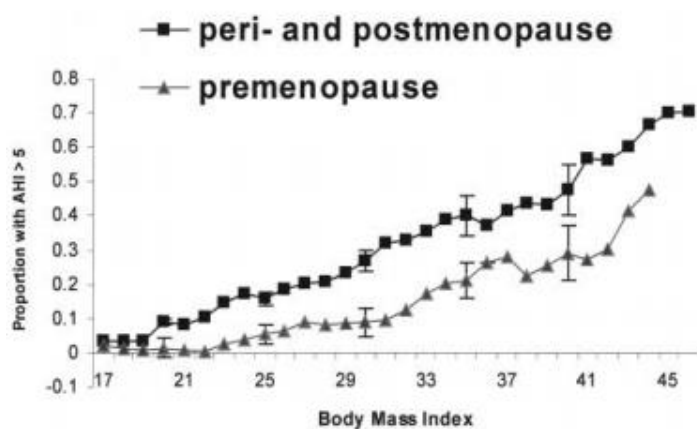


Figura 5: A prevalência de SAHOS, indicada pela ocorrência de 5 ou mais apneias/hipopneias por hora ($AHI \geq 5$), em mulheres pré e pós menopausa por índice de massa corporal. Adaptado de: Young T, Finn L, Austin D, Peterson A. Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*.

superior na pós-menopausa comparativamente com a pré-menopausa. Estas diferenças poderão estar relacionadas com o aumento do tecido adiposo em mulheres pós-menopausa, bem como a sua distribuição mais central e menos periférica cuja influência na fisiopatologia da SAHOS já foi abordada anteriormente. [30] Por outro lado, durante a menopausa ocorre uma diminuição do *drive* respiratório, aumento do número de despertares noturnos e aumento da colapsabilidade dos tecidos moles, o que predispõe a instabilidade respiratória e agrava a obstrução das vias aéreas superiores.[27], [31]

Concluimos, deste modo, que níveis elevados de progesterona e estrogénio e/ou níveis mais baixos de testosterona possam ser protetores contra o desenvolvimento de SAHOS e, assim, influenciar a prevalência desta patologia comparativamente com os homens. [12]

3. Gravidez e SAHOS: influência sobre a fisiopatologia e manifestações clínicas

A gravidez provoca alterações sobre a fisiologia normal da mulher o que pode ter implicações sobre a fisiopatologia de doenças de base da grávida, sendo que estas patologias de base podem, igualmente, influenciar a gravidez e o desenvolvimento fetal. Deste modo, é importante conhecer como é que a gravidez influencia diferentes patologias e em como estas podem surgir ou evoluir durante este período da vida da mulher.

Um exemplo das alterações da fisiologia da mulher é o aumento progressivo de progesterona ao longo da gravidez, o que provoca broncodilatação das vias aéreas e aumenta o limiar de estimulação dos quimiorrecetores e da sensibilidade do centro respiratório à hipercapnia, com consequente aumento do volume corrente e aumento do aporte de oxigénio. Estas alterações, que podemos observar na figura 8, podem contribuir para uma proteção da gravidez mediada pela progesterona para as mulheres com SAHOS.[32]

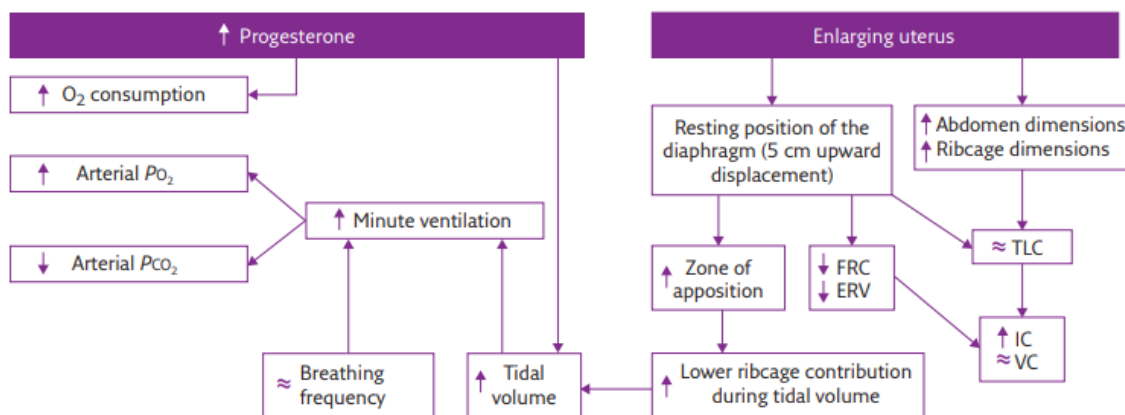


Figura 6: Os efeitos bioquímicos e mecânicos mais importantes da gravidez sobre a função pulmonar. PO₂: pressão de oxigénio; PCO₂: pressão de dióxido de carbono; FRC: volume residual funcional; ERV: volume expiratório de reserva; TLC: capacidade pulmonar total; IC: capacidade inspiratória; VC: capacidade vital; ↑: aumento; ↓: diminuição; ≈: sem alterações. Adaptado de: A. LoMauro and A. Aliverti, "Respiratory physiology of pregnancy," *Breathe*, vol. 11, no. 4, pp. 297–301, 2015, doi: 10.1183/20734735.008615.

Contudo, a gravidez provoca também um aumento de potenciais fatores de risco para o agravamento ou aparecimento de novo de SAHOS. De facto, a distensão progressiva do útero provoca uma elevação do diafragma que por sua vez leva a uma alteração da configuração pulmonar e um aumento da pressão negativa pleural com redução consequente do volume residual funcional e do volume expiratório de reserva

(tal como se observa na figura 6). Por outro lado, observamos uma redução do calibre das vias aéreas superiores, devido à retenção de fluidos e aumento de peso que ocorrem durante a gravidez, e ainda uma obstrução nasal pelo aumento do edema a este nível e que se deve ao aumento dos níveis de estrogénio.[32]–[34].

Estes fatores de risco, apesar do papel aparentemente protetor da progesterona, condicionam um aumento progressivo da roncopatia e apneias presenciadas ao longo da gravidez.[35] Com efeito, a prevalência do ressonar durante a gravidez está estimada entre 10 a 46% e a prevalência de SAHOS com um IAH superior a 5 em mulheres grávidas aumenta ao longo da gravidez de 3,6% no primeiro trimestre para 8,3% no segundo trimestre o que corrobora os efeitos preponderantes e negativos da gravidez sobre a SAHOS. [36], [37]

Por outro lado, é também relevante considerar as alterações que a SAHOS pode provocar na gravidez e desenvolvimento fetal, tais como a como hipertensão, restrição de crescimento intrauterino e diabetes gestacional.[38]

Concluimos, assim, que os clínicos deverão dar especial atenção a esta população, pois a SAHOS pode surgir de novo, sofrer um agravamento e/ou contribuir para alterações no desenvolvimento fetal. Para além disso, é importante referir que com o tratamento adequado, podemos por exemplo reduzir a pressão arterial e minorar as complicações provocadas pela SAHOS na gravidez.[32]

4. As diferenças de género na apresentação clínica da SAHOS

A apresentação clínica típica de um doente com SAHOS inclui ressonar, a observação de apneias durante o sono pelo parceiro e a sonolência diurna excessiva, sendo ressonar o sintoma mais frequente ao estar presente em 70-95% dos pacientes com esta doença.[39]

Apesar de mais frequentes, estes não são os únicos sintomas possíveis que podemos encontrar num doente com SAHOS. Como podemos observar na figura 6 os

sintomas desta patologia são muito variados e podem ser divididos em diurnos e noturnos. Os diurnos incluem a sonolência excessiva, diminuição da concentração, alterações do humor, cefaleias matinais, boca seca, disfunção sexual e diminuição da libido. Em relação aos sintomas noturnos, estes incluem as apneias presenciadas, os despertares noturnos com sensação de asfixia, sono não reparador, insónia com despertares frequentes, entre outros.[1]

During sleep	Awake
Non-restorative sleep	Daytime sleepiness
Witnessed apnoeas by bed partner	Lack of concentration
Awakening with choking	Cognitive deficits
Nocturnal restlessness	Changes in mood
Vivid dreams	Morning headaches
Gastroesophageal reflux	Dry mouth
Insomnia with frequent awakenings	Impotence or decreased libido
Nocturia	
Hypersalivation	
Diaphoresis	

Figura 7: Os sintomas diurnos e noturnos mais frequentes em doentes com SAHOS. Adaptado de: R. L. Riha, "Approaches to respiratory sleep disorders," J. Thorac. Dis., vol. 7, no. 8, pp. 1373–1384, 2015, doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.08.28

A apresentação clínica típica associada à SAHOS é reportada menos frequentemente em doentes do sexo feminino do que do sexo masculino.[40] De facto, na população feminina as queixas são mais inespecíficas, sendo as mais frequentes fadiga diurna, diminuição da energia, insónia, cefaleia matinal e perturbações psiquiátricas, tais como ansiedade e depressão.[41] Com efeito, estudos demonstraram que a observação de apneias durante o sono e portanto o IAH é consistentemente superior no homem em relação à mulher demonstrando, deste modo, a maior prevalência deste sintoma típico no sexo masculino. [42]

A presença de sintomas inespecíficos e menos típicos na mulher, mesmo que acompanhados dos sintomas clássicos, podem levar o médico assistente a considerar outros diagnósticos que não a SAHOS, podendo contribuir assim para um subdiagnóstico desta patologia.[6] Este facto é especialmente importante durante a menopausa, em que os sintomas de SAHOS podem ser facilmente negligenciados ou interpretados no contexto da mesma.[29], [43]. Por outro lado, é durante a menopausa e no pós-menopausa que a prevalência de SAHOS é superior e também mais grave, devido aos mecanismos fisiopatológicos já referidos. A população médica deverá, por isso, estar bastante atenta a esta patologia neste grupo populacional. [25], [43]

Apesar de manifestações aparentemente mais inocentes e menor IAH comparativamente com os homens, as mulheres com SAHOS apresentam uma diminuição da qualidade vida em todos os domínios. A insónia, por exemplo, é um sintoma mais prevalente no sexo feminino e tem, por sua vez, um impacto negativo sobre todo os parâmetros referidos.[44]

Importa também referir que as mulheres com SAHOS moderada parecem ser mais suscetíveis a desenvolver complicações desta patologia, tais como hipertensão, enfarte agudo do miocárdio, depressão,

ansiedade, acidente vascular cerebral e diabetes tipo 2 (enumeradas na figura 7). [39], [45]

	Presentation
Cardiologist ⁸⁹	Hypertension Left ventricular hypertrophy Nocturnal angina Myocardial infarction Arrhythmias, particularly bradyarrhythmias Heart failure Cor pulmonale Increased pulmonary artery pressure
Psychiatrist ⁹⁰	Depression Anxiety Behavioural problems
Neurologist ⁹¹⁻⁹³	Acute delirium Refractory epilepsy Stroke Impaired rehabilitation post stroke
Anaesthetist ^{94 95}	Headache on waking Difficult intubation Sensitivity to opioid analgesia and sedation Witnessed apnoeas during recovery
Urologist ^{15 96}	Nocturia Impotence Erectile dysfunction
Endocrinologist ⁹⁷	Hypothyroidism Acromegaly
ENT surgeon ⁹⁸	Diabetes Snoring Sore throat Hoarse voice
Gastroenterologist ²⁸	Oesophageal reflux
Haematologist ⁹⁹	Polycythaemia
Respiratory physician ¹⁰⁰⁻¹⁰²	Nocturnal shortness of breath Respiratory failure

Figura 8: As complicações mais frequentes em doentes com SAHOS e a sua apresentação clínica em diferentes especialidades. Adaptado de: D. Schlosshan and M. W. Elliott, "Sleep-3: Clinical presentation and diagnosis of the obstructive sleep apnoea hypopnoea syndrome," Thorax, vol. 59, no. 4, pp. 347-352, 2004, doi: 10.1136/thx.2003.007179.

Na mulher com SAHOS a disfunção endotelial é mais marcada, refletindo-se na presença de uma maior suscetibilidade para as complicações cardiovasculares referidas.[46] Além disso, a SAHOS aumenta de forma independente o risco para doença coronária aguda e diabetes tipo 2, o que é real para ambos os sexos mas sobretudo para mulheres. Por outro lado, em mulheres com SAHOS grave e não tratada a mortalidade por causas cardiovasculares é superior. [47], [48]

As mulheres são também mais suscetíveis a desenvolver comorbidades psiquiátricas (perturbação do humor, depressão e ansiedade), hipotireoidismo, doença osteoarticular, demência e doença pulmonar obstrutiva crónica. [49]–[51] O aumento da prevalência de todas estas comorbidades em mulheres comparativamente com os homens explicam o aumento da mortalidade associada a SAHOS nesta população.[52]

Por outro lado, e contrariamente ao expectável, a contribuição da SAHOS para a hipertensão verificou-se ser inferior em mulheres.[53]

Podemos, então, concluir que a SAHOS apresenta manifestações clínicas mais atípicas nas mulheres, o que pode contribuir para um subdiagnóstico desta patologia nesta população enquanto, simultaneamente, apresentam mais complicações e maior mortalidade associada.

5. Implicações diagnósticas das diferenças de género na SAHOS

Como anteriormente referido, o diagnóstico de SAHOS é estabelecido quando se verificam:

- Um IAH superior a 5 definido por polissonografia associado a sintomatologia. OU
- Um IAH superior a 15, mesmo na ausência de sintomas.

A polissonografia noturna é o *gold standard* para diagnóstico de SAHOS, sendo pedida com base na suspeita clínica que surge geralmente pela história clínica - onde estão frequentemente presentes sintomas como ressonar, apneias presenciadas e a hipersonolência diurna- associada ao exame objetivo.[7] Uma das escalas utilizadas para avaliação da sonolência diurna é a Escala de *Epworth*, um questionário subjetivo que avalia a probabilidade de um doente adormecer em determinada situação. Através desta ferramenta podemos identificar doentes com sonolência diurna leve a severa, o que poderá ser útil para decisão de realização de polissonografia. Contudo, vários estudos demonstraram que existem limitações significativas na identificação de doentes com SAHOS com base nesta escala, sobretudo em mulheres, pois para este sintoma as mulheres têm menor probabilidade de ter uma pontuação na escala de *Epworth* superior a 10, o que significa que esta escala é menos sensível em mulheres [54], [55] Esta escala pode ser útil mas não deverá ser utilizada isoladamente aquando da decisão de realizar polissonografia.

Com um diagnóstico diferencial vasto e na ausência de ferramentas com uma maior sensibilidade, esta patologia poderá passar despercebida. De facto, cerca de 93% das mulheres e 82% dos homens com SAHOS moderada a grave não são diagnosticados.[39] Esta percentagem alarmante é superior no sexo feminino devido ao subdiagnóstico desta patologia. Este facto pode estar relacionado com vários fatores entre os quais, o facto de as mulheres apresentarem mais sintomas atípicos, o que pode levar a erros diagnósticos, nomeadamente a SAHOS ser confundida com um síndrome depressivo ou uma consequência da menopausa.[12]

Com efeito, e como abordado anteriormente, as mulheres apresentam mais frequentemente queixas de insónia, depressão ou palpitações, enquanto os homens se queixam mais frequentemente de ressonar e de apneias noturnas.[56] Por outro lado, as mulheres têm também mais dificuldade em expressarem ao médico queixas relacionadas com a SAHOS, como o ressonar, por este sintoma despoletar algum sentimento de vergonha nas pacientes.[12] Para além disso, as mulheres vão mais frequentemente sozinhas ao médico, enquanto os homens levam normalmente as suas parceiras, levando a que a menção pelo parceiro de que o doente ressona ou tem apneias durante a noite seja mais frequente no homem.[57]

Podemos, então, concluir que a frequência diminuta de sintomas típicos de SAHOS nas mulheres e a prevalência superior de sintomas atípicos, é a mais importante causa para o subdiagnóstico nas mulheres, havendo por isso menor referência para centros especializados na área e menos representação em estudos clínicos.[58]

Conclui-se, deste modo, que é necessário o desenvolvimento de uma ferramenta de *screening* mais adequada, que permita uma melhor deteção de doentes e envio para centros especializados e realização de polissonografia, numa tentativa de minorar a grande percentagem de doentes que são subdiagnosticados. Esta nova ferramenta de rastreio deverá ter em linha de conta não só os sintomas típicos, mas também os atípicos, incluindo assim, a possibilidade de diagnosticar cada vez mais mulheres e de as incluir em cada vez mais em estudos clínicos. Adicionalmente, poder-se-ia apostar também em ações de sensibilização dos clínicos para as apresentações menos típicas desta doença, minorando os casos subdiagnosticados.

6. Implicações terapêuticas das diferenças de género na SAHOS

A *American Academy of Sleep Medicine* nas suas últimas *guidelines* para o tratamento da SAHOS, cujo algoritmo se encontra representado na figura 9, estabeleceu que devem ser considerados para tratamento todos os doentes que demonstrem diminuição da qualidade de vida por sintomas relacionados com o distúrbio do sono, tais como insónias, sonolência diurna, cefaleias matinais ou diminuição das capacidades sociais ou laborais ou que apresentem hipertensão decorrente desta patologia e, simultaneamente, que tenham o diagnóstico de SAHOS estabelecido por suspeita clínica e polissonografia.[59]

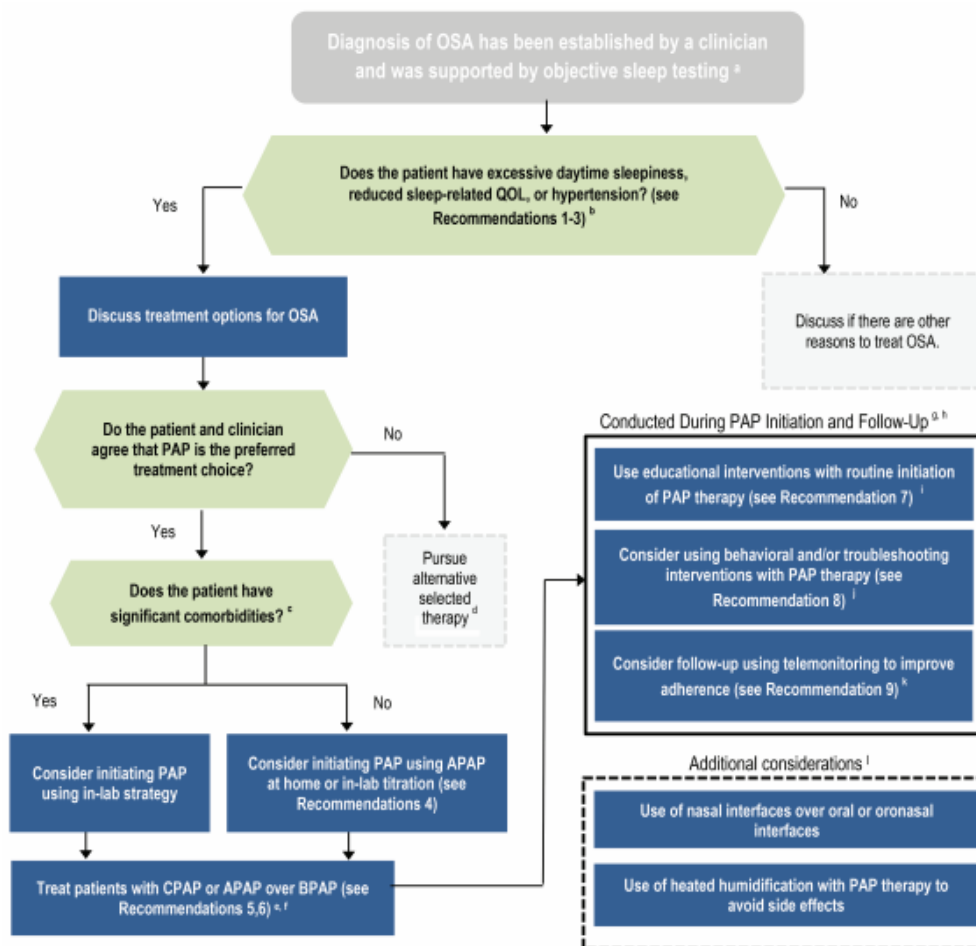


Figura 9: Algoritmo de tratamento de doentes com SAHOS. APAP = auto-adjusting positive airway pressure, BPAP = bilevel positive airway pressure, CPAP = continuous positive airway pressure, OSA = Apneia obstrutiva do sono, PAP = positive airway pressure, QOL = qualidade de vida.. Adaptado de: S. P. Patil, I. A. Ayappa, S. M. Caples, R. John Kimoff, S. R. Patel, and C. G. Harrod, "Treatment of adult obstructive sleep apnea with positive airway pressure: An American academy of sleep medicine systematic review, meta-analysis, and GRADE assessment," *J. Clin. Sleep Med.*, vol. 15, no. 2, pp. 301–334, 2019, doi: 10.5664/jcsm.7638.

A primeira linha de tratamento da SAHOS ligeira a grave passa pela utilização do *continuous positive airway pressure* (CPAP), um dispositivo que transfere ar numa corrente sob pressão positiva através da boca ou nariz, permitindo a abertura das vias aéreas e prevenindo o colapso dos tecidos moles, ou pela utilização de *Auto-adjusting positive airway pressure* (APAP).[59], [60]. O APAP é um dispositivo semelhante ao CPAP cuja principal diferença é a variação da pressão positiva durante a noite, que vai depender dos sinais fisiológicos do doente monitorizados pelo dispositivo.[61] Em múltiplos ensaios clínicos foi provado que os benefícios e malefícios do CPAP e APAP parecem ser semelhantes para doentes com SAHOS e, por isso, a decisão entre qual utilizar depende da tolerância e sintomas do doente.[59]

Contudo, foi recentemente desenvolvida pela *ResMed Corporation* um algoritmo adaptado à realidade feminina, o '*AutoSet for Her*' (AfH), para adaptar as respostas à variação de pressão durante o sono aos padrões específicos da mulher com SAHOS. De facto, este algoritmo tem como objetivo adaptar-se às características da SAHOS no sexo feminino, tais como a existência de eventos obstrutivos mais curtos e predominantemente durante o sono REM, a maior resistência das vias aéreas e a necessidade de pressões inferiores no CPAP. As características deste algoritmo estão sumarizadas na figura 10 bem como o seu racional perante as diferenças fisiopatológicas da população feminina supramencionadas. [45]

Female-associated OSA characteristics	AutoSet for Her Therapy
Women experience shorter obstructive events [15]	Device includes RERA reporting to indicate the occurrence of respiratory events not strictly meeting the definition of an apnea or hypopnea.
Women are prone to more upper airway resistance and flow limitation [60]	A single breath index is used to calculate and respond to the patient's flow limitation (3 breath average used in standard AutoSet).
Women have predominantly REM-based events [14]	If 2 apneas are detected within a minute, an 'adaptive minimum pressure' prevents therapy pressure decaying below this level for the remainder of the session. Minimum pressure will not exceed 10cmH ₂ O.
Women require lower CPAP pressures than males [57, 58]	The maximum pressure due to a closed airway apnea is 12 cm H ₂ O. The therapy pressure still increases above 12 cm H ₂ O if it is driven by either continued snoring or flow limitation. This reduces the likelihood of reaching high pressures over short periods.
Women may experience more arousals from sleep [61]	The algorithm contains several modifications to the internal gains of the algorithm which effectively result in a slower (and lower) pressure rise and decay when compared to standard AutoSet.

Figura 10: Resumo das características do algoritmo terapêutico Autoset for Her para o APAP. RERA: respiratory effort-related arousal; REM: rapid eye movement; CPAP: continuous positive airway pressure. Adaptado de: A. Wimms, H. Woehrle, S. Ketheeswaran, D. Ramanan, and J. Armitstead, "Obstructive Sleep Apnea in Women: Specific Issues and Interventions." *Biomed Res. Int.*, vol. 2016, pp. 1–9, 2016, doi: 10.1155/2016/1764837

A eficácia deste novo algoritmo foi testada num estudo recente com mulheres com SAHOS na pré-menopausa e foi concluído que o AfH não é inferior ao CPAP *standart*, havendo um controlo superior sobre o fluxo respiratório em mulheres. Na figura 11 podemos observar que o número de eventos de apneia/hipopneia por hora é inferior nas doentes que utilizaram o AfH comparativamente com o CPAP *standart*. [61] Apesar de serem necessários mais estudos relativamente a esta nova abordagem terapêutica, este parece ser um caminho promissor na

adaptação do tratamento às diferenças fisiopatológicas encontradas entre homens e mulheres, fundamentando a importância do conhecimento destas diferenças na gestão de doentes com esta patologia.

Importa, por fim, referir que tal como ilustrado no algoritmo da figura 10, caso as medidas de primeira linha falhem ou sejam insuficientes podem ser adotadas medidas de segunda linha como a utilização de *bilevel positive airway pressure* (BiPAP). As medidas comportamentais e a alteração de hábitos devem ser sempre adotadas quando aplicável. Estas medidas incluem a perda de peso que, em doentes com excesso de peso e obesos, se revelou eficaz em ambos os sexos, bem como as medidas posturais durante a noite, evitar o álcool e determinados fármacos. [59], [62] Outras alternativas podem ser consideradas em doentes selecionados, nomeadamente os dispositivos orais, o tratamento farmacológico e o tratamento cirúrgico.

Uma alternativa farmacológica para o tratamento de SAHOS em mulheres pós-menopausa é a utilização de terapia hormonal de substituição, cujo objetivo primário é o controlo de sintomas associados à perimenopausa, tais como sintomas vasomotores. Na SAHOS esta terapêutica poderia mostrar eficácia devido aos efeitos estimuladores da ventilação e broncodilatadores da progesterona. Os primeiros estudos demonstraram que

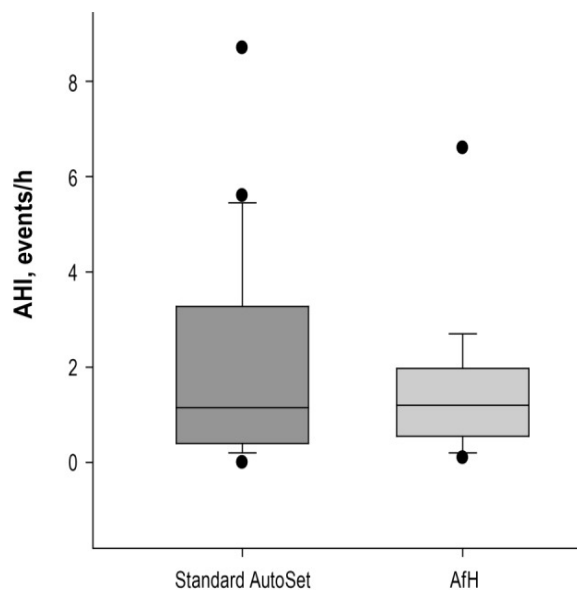


Figura 11: Comparação dos outcomes de eficácia da terapêutica *stadart autoset* com CPAP VS a nova modalidade *Autoset for her* com APAP. Adaptado de: N. McArdle et al., "Study of a Novel APAP Algorithm for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Women," *Sleep*, vol. 38, no. 11, pp. 1775–1781, 2015, doi: 10.5665/sleep.5162.

o acetato de metilprogesterona (um progestagénio) na dose de 60mg durante 14 dias melhorava a ventilação em mulheres com esta patologia, mostrando-se uma alternativa promissora no tratamento de mulheres no pós-menopausa.[63] Contudo, em estudos mais recentes estas afirmações não foram corroboradas, e não foram encontrados efeitos benéficos no acetato de metilprogesterona em parâmetros de qualidade de sono ou alteração da gravidade do distúrbio de sono comparativamente com o placebo. Foi, no entanto, corroborado o efeito de estimulante respiratório e provado que este dura até 3 semanas após o término da terapêutica. Este tratamento poderá funcionar em alguns grupos de indivíduos, por exemplo como *add-on* em mulheres pós-menopáusicas com falência respiratória e retenção de CO₂ em que a ventilação não invasiva é ineficaz. Conclui-se, deste modo, que é premente a realização de mais estudos que avaliem a eficácia da terapêutica hormonal de substituição na SAHOS e em que circunstâncias esta poderia ser mais útil no tratamento de mulheres no pós-menopausa.[64]

7. Conclusão

Após realização de uma extensa pesquisa sobre as diferenças de género na SAHOS posso concluir que existem disparidades importantes na fisiopatologia desta doença entre sexos e que estas condicionam uma epidemiologia, manifestações clínicas, complicações e mortalidade diferentes entre estas populações, apresentando as mulheres sintomas menos típicos, mais complicações e mais mortalidade.

Por outro lado, assistimos a um subdiagnóstico importante desta patologia na população feminina, o que se poderá dever não só a estas diferentes manifestações, como também a dificuldades na aferição e valorização de sintomas que existem noutras patologias também encontradas nesta população, tais como a depressão ou manifestações decorrentes da menopausa. Este subdiagnóstico, apesar de menos marcado, também ocorre de forma importante na população masculina, provavelmente por ferramentas diagnósticas pouco eficazes, como é o caso da escala de *Epworth* que, por serem pouco sensíveis, selecionam menos doentes que o desejável para realização de polissonografia. Deste modo, seria benéfico o desenvolvimento de novas escalas de *screening* que apresentem uma maior sensibilidade ao focarem-se numa maior quantidade de sintomas, que não apenas a sonolência diurna, como ocorre na escala de *Epworth*. Para além de sintomas típicos esta nova ferramenta deverá contemplar também sintomas atípicos por forma a abranger de forma mais eficaz a população feminina.

Por fim, novas abordagens terapêuticas, mais direcionadas à fisiopatologia feminina, como a introdução de algoritmos adaptados a esta população através do APAP, parecem apresentar resultados promissores no tratamento de doentes com esta patologia. Contudo, é necessária a realização de mais estudos, com grupos populacionais maiores para atestar a sua eficácia. Contrariamente, abordagens que pareciam promissoras no passado como a utilização de terapia hormonal de substituição em mulheres pós-menopáusicas, em estudos mais recentes têm revelado uma eficácia semelhante ao placebo, o que parece indicar que esta terapêutica pode apenas ser utilizada como tratamento de recurso em mulheres sem melhoria terapêutica após as terapêuticas de primeira linha, o CPAP ou o APAP. No entanto, são neste caso também necessários mais estudos para esclarecer estas informações aparentemente contraditórias e tomar uma decisão definitiva quanto à utilização da terapia hormonal de substituição no algoritmo terapêutico da SAHOS.

8. Agradecimentos

Gostaria de começar por agradecer à minha orientadora, a Dr.^a Ana Catarina Duarte por todo o apoio na realização deste projeto como também ao Professor Doutor Óscar Proença Dias, pela disponibilidade e orientação durante todo o processo.

Queria agradecer também à minha família, que me acompanhou durante todo o meu percurso académico e me apoiou em todas as minhas aventuras e obstáculos.

Gostaria também de agradecer ao meu namorado pelo apoio incondicional, todas as sessões de motivação e por ter sempre a piada certa, no momento certo.

Por fim, gostaria de agradecer aos meus amigos, sem os quais este longo caminho de seis anos não seria possível, nem a realização desta tese como culminar de todo este processo.

9. Referências

- [1] R. L. Riha, “Approaches to respiratory sleep disorders,” *J. Thorac. Dis.*, vol. 7, no. 8, pp. 1373–1384, 2015, doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.08.28.
- [2] P. Lévy *et al.*, “Obstructive sleep apnoea syndrome,” *Nat. Rev. Dis. Prim.*, vol. 1, no. June, 2015, doi: 10.1038/nrdp.2015.15.
- [3] C. M. Baldwin, K. A. Griffith, F. J. Nieto, G. T. O’Connor, J. A. Walsleben, and S. Redline, “The association of sleep-disordered breathing and sleep symptoms with quality of life in the sleep heart health study,” *Sleep*, vol. 24, no. 1, pp. 96–105, 2001, doi: 10.1093/sleep/24.1.96.
- [4] P. Jennum and R. L. Riha, “Epidemiology of sleep apnoea/hypopnoea syndrome and sleep-disordered breathing,” *Eur. Respir. J.*, vol. 33, no. 4, pp. 907–914, 2009, doi: 10.1183/09031936.00180108.
- [5] T. Huang *et al.*, “Sex differences in the associations of obstructive sleep apnoea with epidemiological factors,” *Eur. Respir. J.*, vol. 51, no. 3, pp. 1–10, 2018, doi: 10.1183/13993003.02421-2017.
- [6] F. Kapsimalis and M. H. Kryger, “Gender and Obstructive Sleep Apnea Syndrome, Part 1: Clinical Features,” *Sleep*, vol. 25, no. 4, pp. 409–416, 2002, doi: 10.1093/sleep/25.4.409.
- [7] American Academy of Sleep Medicine (AASM), *International Classification of Sleep Disorders, 3rd edition: Diagnostic and Coding Manual*. 2014.
- [8] D. J. Eckert and A. Malhotra, “Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea,” *Proc. Am. Thorac. Soc.*, vol. 5, no. 2, pp. 144–153, 2008, doi: 10.1513/pats.200707-114MG.
- [9] T. Lozo, D. Komnenov, M. S. Badr, and J. H. Mateika, “Sex differences in sleep disordered breathing in adults,” *Respir. Physiol. Neurobiol.*, vol. 245, pp. 65–75, 2017, doi: 10.1016/j.resp.2016.11.001.
- [10] Y. Segal, A. Malhotra, and G. Pillar, “Upper airway length may be associated with the severity of obstructive sleep apnea syndrome,” *Sleep Breath.*, vol. 12,

- no. 4, pp. 311–316, 2008, doi: 10.1007/s11325-008-0191-9.
- [11] A. Malhotra *et al.*, “The male predisposition to pharyngeal collapse: Importance of airway length,” *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 166, no. 10, pp. 1388–1395, 2002, doi: 10.1164/rccm.2112072.
 - [12] C. M. Lin, T. M. Davidson, and S. Ancoli-Israel, “Gender differences in obstructive sleep apnea and treatment implications,” *Sleep Med. Rev.*, vol. 12, no. 6, pp. 481–496, 2008, doi: 10.1016/j.smrv.2007.11.003.
 - [13] A. S. Jordan *et al.*, “Respiratory control stability and upper airway collapsibility in men and women with obstructive sleep apnea,” *J. Appl. Physiol.*, vol. 99, no. 5, pp. 2020–2027, 2005, doi: 10.1152/jappphysiol.00410.2004.
 - [14] C. H. Chin *et al.*, “Compensatory responses to upper airway obstruction in obese apneic men and women,” *J. Appl. Physiol.*, vol. 112, no. 3, pp. 403–410, 2012, doi: 10.1152/jappphysiol.00021.2011.
 - [15] A. R. Schwartz, S. P. Patil, S. Squier, H. Schneider, J. P. Kirkness, and P. L. Smith, “Obesity and upper airway control during sleep,” *J. Appl. Physiol.*, vol. 108, no. 2, pp. 430–435, 2010, doi: 10.1152/jappphysiol.00919.2009.
 - [16] R. P. Millman, C. C. Carlisle, S. T. McGarvey, S. E. Eveloff, and P. D. Levinson, “Body fat distribution and sleep apnea severity in women,” *Chest*, vol. 107, no. 2, pp. 362–366, 1995, doi: 10.1378/chest.107.2.362.
 - [17] Y. Harada *et al.*, “Differences in associations between visceral fat accumulation and obstructive sleep apnea by sex,” *Ann. Am. Thorac. Soc.*, vol. 11, no. 3, pp. 383–391, 2014, doi: 10.1513/AnnalsATS.201306-182OC.
 - [18] V. Mohsenin, “Effects of gender on upper airway collapsibility and severity of obstructive sleep apnea,” *Sleep Med.*, vol. 4, no. 6, pp. 523–529, 2003, doi: 10.1016/S1389-9457(03)00168-0.
 - [19] T. M. Davidson and M. R. Patel, “Waist circumference and sleep disordered breathing,” *Laryngoscope*, vol. 118, no. 2, pp. 339–347, 2008, doi: 10.1097/MLG.0b013e3181587d7c.
 - [20] H. Kahal, I. Kyrou, A. A. Tahrani, and H. S. Randeva, “Obstructive sleep apnoea

- and polycystic ovary syndrome: A comprehensive review of clinical interactions and underlying pathophysiology,” *Clin. Endocrinol. (Oxf)*., vol. 87, no. 4, pp. 313–319, 2017, doi: 10.1111/cen.13392.
- [21] E. Tasali, F. Chapotot, R. Leproult, H. Whitmore, and D. A. Ehrmann, “Treatment of obstructive sleep apnea improves cardiometabolic function in young obese women with polycystic ovary syndrome,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 96, no. 2, pp. 365–374, 2011, doi: 10.1210/jc.2010-1187.
- [22] E. B. Geer and W. Shen, “Gender differences in insulin resistance, body composition, and energy balance,” *Gend. Med.*, vol. 6, no. SUPPL. 1, pp. 60–75, 2009, doi: 10.1016/j.genm.2009.02.002.
- [23] K. D. O’Halloran, P. Lewis, and F. McDonald, “Sex, stress and sleep apnoea: Decreased susceptibility to upper airway muscle dysfunction following intermittent hypoxia in females,” *Respir. Physiol. Neurobiol.*, vol. 245, pp. 76–82, 2017, doi: 10.1016/j.resp.2016.11.009.
- [24] S. Laouafa *et al.*, “Estradiol Protects Against Cardiorespiratory Dysfunctions and Oxidative Stress in Intermittent Hypoxia,” *Sleep*, vol. 40, no. 8, 2017, doi: 10.1093/sleep/zsx104.
- [25] J. A. Rowley, X. S. Zhou, M. P. Diamond, and M. S. Badr, “The determinants of the apnea threshold during NREM sleep in normal subjects,” *Sleep*, vol. 29, no. 1, pp. 95–103, 2006, doi: 10.1093/sleep/29.1.95.
- [26] H. Schneider, V. Krishnan, L. E. Pichard, S. P. Patil, P. L. Smith, and A. R. Schwartz, “Inspiratory duty cycle responses to flow limitation predict nocturnal hypoventilation,” *Eur. Respir. J.*, vol. 33, no. 5, pp. 1068–1076, 2009, doi: 10.1183/09031936.00063008.
- [27] M. R. Bonsignore, T. Saaresranta, R. L. Riha, R. Riha, and M. Bonsignore, “Sex differences in obstructive sleep apnoea,” *Eur. Respir. Rev.*, vol. 28, no. 154, pp. 1–11, 2019, doi: 10.1183/16000617.0030-2019.
- [28] E. O. Bixler *et al.*, “Prevalence of sleep-disordered breathing in women: Effects of gender,” *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 163, no. 3 I, pp. 608–613, 2001, doi: 10.1164/ajrccm.163.3.9911064.

- [29] T. Young, L. Finn, D. Austin, and A. Peterson, "Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 167, no. 9, pp. 1181–1185, 2003, doi: 10.1164/rccm.200209-1055OC.
- [30] F. A. Tremollieres, J. M. Pouilles, and C. A. Ribot, "Relative influence of age and menopause on total and regional body composition changes in postmenopausal women," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 175, no. 6, pp. 1594–1600, 1996, doi: 10.1016/S0002-9378(96)70111-4.
- [31] T. Saaresranta, T. Aittokallio, P. Polo-Kantola, H. Helenius, and O. Polo, "Effect of medroxyprogesterone on inspiratory flow shapes during sleep in postmenopausal women," *Respir. Physiol. Neurobiol.*, vol. 134, no. 2, pp. 131–143, 2003, doi: 10.1016/S1569-9048(02)00208-2.
- [32] A. LoMauro and A. Aliverti, "Respiratory physiology of pregnancy," *Breathe*, vol. 11, no. 4, pp. 297–301, 2015, doi: 10.1183/20734735.008615.
- [33] E. K. Tan and E. L. Tan, "Alterations in physiology and anatomy during pregnancy," *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, vol. 27, no. 6, pp. 791–802, 2013, doi: 10.1016/j.bpobgyn.2013.08.001.
- [34] B. Izci-Balserak, B. T. Keenan, C. Corbitt, B. Staley, M. Perlis, and G. W. Pien, "Changes in Sleep Characteristics and Breathing Parameters During Sleep in Early and Late Pregnancy," *J. Clin. Sleep Med.*, vol. 14, no. 7, pp. 1161–1168, 2018, doi: 10.5664/jcsm.7216.
- [35] G. W. Pien, D. Fife, A. I. Pack, J. E. Nkwuo, and R. J. Schwab, "Changes in symptoms of sleep-disordered breathing during pregnancy," *Sleep*, vol. 28, no. 10, pp. 1299–1305, 2005, doi: 10.1093/sleep/28.10.1299.
- [36] G. L. Dunietz, K. Shedden, E. F. Schisterman, L. D. Lisabeth, M. C. Treadwell, and L. M. O'Brien, "Associations of snoring frequency and intensity in pregnancy with time-to-delivery," *Paediatr. Perinat. Epidemiol.*, vol. 32, no. 6, pp. 504–511, 2018, doi: 10.1111/ppe.12511.
- [37] J. M. Louis *et al.*, "Predictors of sleep-disordered breathing in pregnancy," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 218, no. 5, pp. 521.e1-521.e12, 2018, doi:

10.1016/j.ajog.2018.01.031.

- [38] J. Warland, J. Dorrian, J. L. Morrison, and L. M. O'Brien, "Maternal sleep during pregnancy and poor fetal outcomes: A scoping review of the literature with meta-analysis," *Sleep Med. Rev.*, vol. 41, pp. 197–219, 2018, doi: 10.1016/j.smr.2018.03.004.
- [39] D. Schlosshan and M. W. Elliott, "Sleep 3: Clinical presentation and diagnosis of the obstructive sleep apnoea hypopnoea syndrome," *Thorax*, vol. 59, no. 4, pp. 347–352, 2004, doi: 10.1136/thx.2003.007179.
- [40] A. Cairns, G. Poulos, and R. Bogan, "Sex differences in sleep apnea predictors and outcomes from home sleep apnea testing," *Nat. Sci. Sleep*, vol. 8, pp. 197–205, 2016, doi: 10.2147/NSS.S101186.
- [41] E. Sforza, F. Chouchou, P. Collet, V. Pichot, J. C. Barthélémy, and F. Roche, "Sex differences in obstructive sleep apnoea in an elderly French population," *Eur. Respir. J.*, vol. 37, no. 5, pp. 1137–1143, 2011, doi: 10.1183/09031936.00043210.
- [42] I. E. Gabbay and P. Lavie, "Age- and gender-related characteristics of obstructive sleep apnea," *Sleep Breath.*, vol. 16, no. 2, pp. 453–460, 2012, doi: 10.1007/s11325-011-0523-z.
- [43] U. Anttalainen *et al.*, "Impact of menopause on the manifestation and severity of sleep-disordered breathing," *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, vol. 85, no. 11, pp. 1381–1388, 2006, doi: 10.1080/00016340600935649.
- [44] M. S. Tasbakan, C. Gunduz, S. Pirildar, and O. K. Basoglu, "Quality of life in obstructive sleep apnea is related to female gender and comorbid insomnia," *Sleep Breath.*, vol. 22, no. 4, pp. 1013–1020, 2018, doi: 10.1007/s11325-018-1621-y.
- [45] A. Wimms, H. Woehrle, S. Ketheeswaran, D. Ramanan, and J. Armitstead, "Obstructive Sleep Apnea in Women: Specific Issues and Interventions," *Biomed Res. Int.*, vol. 2016, pp. 1–9, 2016, doi: 10.1155/2016/1764837.
- [46] M. D. Faulx, E. K. Larkin, B. D. Hoit, J. E. Aylor, A. T. Wright, and S. Redline,

- “Sex influences endothelial function in sleep-disordered breathing,” *Sleep*, vol. 27, no. 6, pp. 1113–1120, 2004, doi: 10.1093/sleep/27.6.1113.
- [47] S. Strausz *et al.*, “Obstructive sleep apnoea and the risk for coronary heart disease and type 2 diabetes: A longitudinal population-based study in Finland,” *BMJ Open*, vol. 8, no. 10, pp. 1–8, 2018, doi: 10.1136/bmjopen-2018-022752.
- [48] F. Campos-Rodriguez and M. A. Martinez-Garcia, “RE: Cardiovascular mortality in women with obstructive sleep apnea with or without continuous positive airway pressure treatment,” *Ann. Intern. Med.*, vol. 156, no. 11, p. 838, 2012, doi: 10.7326/0003-4819-156-11-201206050-00013.
- [49] S. Greenberg-Dotan, H. Reuveni, T. Simon-Tuval, A. Oksenberg, and A. Tarasiuk, “Gender differences in morbidity and health care utilization among adult obstructive sleep apnea patients,” *Sleep*, vol. 30, no. 9, pp. 1173–1180, 2007, doi: 10.1093/sleep/30.9.1173.
- [50] K. Yaffe *et al.*, “Sleep-disordered breathing, hypoxia, and risk of mild cognitive impairment and dementia in older women,” *Obstet. Gynecol. Surv.*, vol. 67, no. 1, pp. 34–36, 2012, doi: 10.1097/OGX.0b013e3182439f33.
- [51] R. Smith, J. Ronald, K. Delaive, R. Walld, and J. Manfreda, “What are obstructive sleep apnea patients being treated for prior to this diagnosis?,” *Chest*, vol. 121, no. 1, pp. 164–172, 2002, doi: 10.1378/chest.121.1.164.
- [52] E. Morrish, J. M. Shneerson, and I. E. Smith, “Why does gender influence survival in obstructive sleep apnoea?,” *Respir. Med.*, vol. 102, no. 9, pp. 1231–1236, 2008, doi: 10.1016/j.rmed.2008.04.014.
- [53] J. Hedner, K. Bengtsson-Boström, Y. Peker, L. Grote, L. Råstam, and U. Lindblad, “Hypertension prevalence in obstructive sleep apnoea and sex: A population-based case - Control study,” *Eur. Respir. J.*, vol. 27, no. 3, pp. 564–570, 2006, doi: 10.1183/09031936.06.00042105.
- [54] L. D. Rosenthal and D. C. Dolan, “The Epworth sleepiness scale in the identification of obstructive sleep apnea,” *J. Nerv. Ment. Dis.*, vol. 196, no. 5, pp. 429–431, 2008, doi: 10.1097/NMD.0b013e31816ff3bf.

- [55] C. M. Baldwin, V. K. Kapur, C. J. Holberg, C. Rosen, and F. J. Nieto, "Associations between gender and measures of daytime somnolence in the Sleep Heart Health Study," *Sleep*, vol. 27, no. 2, pp. 305–311, 2004, doi: 10.1093/sleep/27.2.305.
- [56] A. Valipour, H. Lothaller, H. Rauscher, H. Zwick, O. C. Burghuber, and P. Lavie, "Gender-related differences in symptoms of patients with suspected breathing disorders in sleep: A clinical population study using the Sleep Disorders Questionnaire," *Sleep*, vol. 30, no. 3, pp. 312–319, 2007, doi: 10.1093/sleep/30.3.312.
- [57] E. Quintana-Gallego *et al.*, "Gender differences in obstructive sleep apnea syndrome: A clinical study of 1166 patients," *Respir. Med.*, vol. 98, no. 10, pp. 984–989, 2004, doi: 10.1016/j.rmed.2004.03.002.
- [58] N. A. Collop, D. Adkins, and B. A. Phillips, "Gender differences in sleep and sleep-disordered breathing," *Clin. Chest Med.*, vol. 25, no. 2, pp. 257–268, 2004, doi: 10.1016/j.ccm.2004.01.002.
- [59] S. P. Patil, I. A. Ayappa, S. M. Caples, R. John Kimoff, S. R. Patel, and C. G. Harrod, "Treatment of adult obstructive sleep apnea with positive airway pressure: An American academy of sleep medicine systematic review, meta-analysis, and GRADE assessment," *J. Clin. Sleep Med.*, vol. 15, no. 2, pp. 301–334, 2019, doi: 10.5664/jcsm.7638.
- [60] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, *Rapid Response Report: Summary with Critical Appraisal*. 2013.
- [61] N. McArdle *et al.*, "Study of a Novel APAP Algorithm for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Women," *Sleep*, vol. 38, no. 11, pp. 1775–1781, 2015, doi: 10.5665/sleep.5162.
- [62] A. B. Newman, G. Foster, R. Givelber, F. J. Nieto, S. Redline, and T. Young, "Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: The Sleep Heart Health Study," *Arch. Intern. Med.*, vol. 165, no. 20, pp. 2408–2413, 2005, doi: 10.1001/archinte.165.20.2408.
- [63] T. Saaresranta, P. Polo-Kantola, E. Rauhala, and O. Polo, "Medroxyprogesterone

in postmenopausal females with partial upper airway obstruction during sleep,”
Eur. Respir. J., vol. 18, no. 6, pp. 989–995, 2001, doi:
10.1183/09031936.01.00099401.

- [64] U. Anttalainen, T. Saaresranta, T. Vahlberg, and O. Polo, “Short-term medroxyprogesterone acetate in postmenopausal women with sleep-disordered breathing: A placebo-controlled, randomized, double-blind, parallel-group study,” *Menopause*, vol. 21, no. 4, pp. 361–368, 2014, doi: 10.1097/GME.0000000000000130.